

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 56 080.3

**Anmeldetag:** 29. November 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Tiotropiumhaltige Arzneimittelkombination für die  
Inhalation

**IPC:** A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

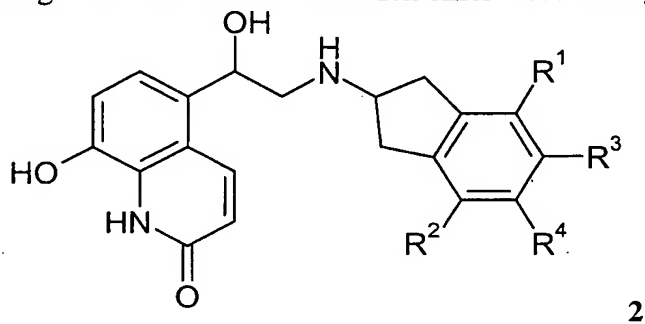
München, den 16. September 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the President of the German Patent and Trade Mark Office.

Wallner

## TIOTROPIUMHALTIGE ARZNEIMITTELKOMBINATION FÜR DIE INHALATION

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel zur Inhalation enthaltend ein oder mehrere, bevorzugt ein Tiotropiumsalz in Kombination mit einem oder mehreren  
5 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen einer Verbindung der Formel 2',

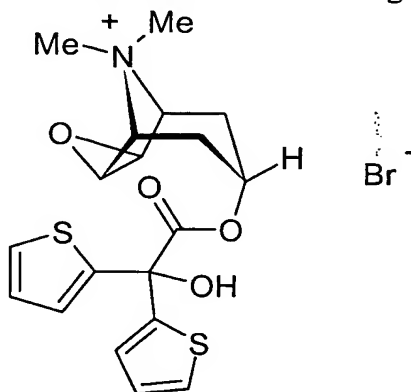


worin die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

10

### Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung Tiotropiumbromid, ein Salz des Tiotropiums, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



15 Diese Verbindung kann auch durch den chemischen Namen (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>] nonanebromid bezeichnet werden und besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Die Bezeichnung Tiotropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf das freie Kation 1' zu verstehen.

20

Sie, wie auch andere Salze des Tiotropiums, stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

5

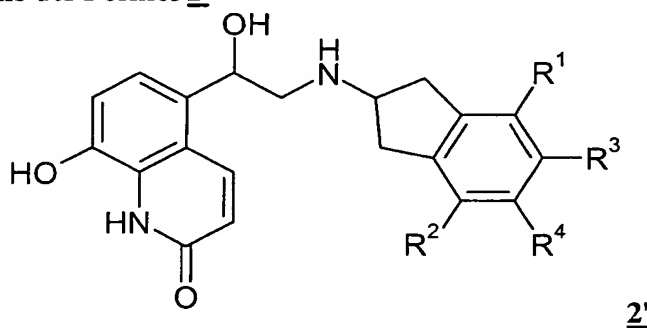
Die Applikation von Tiotropiumsalzen erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen des Tiotropiumsalzes erfolgen.

15

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt, insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder mehrere, bevorzugt ein Tiotropiumsalz 1 in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Salzen eines Betamimetikums der Formel 2'

20

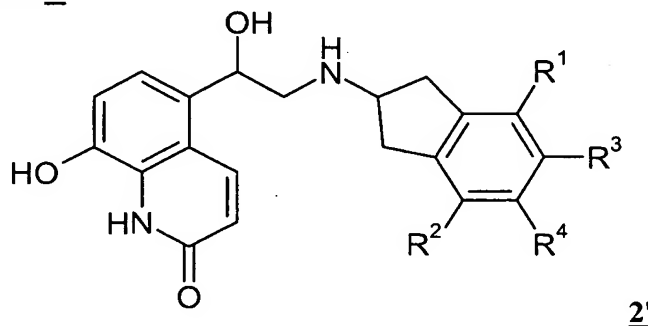


2'

worin die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die nachstehend genannten Bedeutungen haben können, zur Anwendung gelangt.

25 Hierdurch lassen sich beispielsweise unerwünschte Nebenwirkungen, die häufig bei der Applikation von  $\beta$ -Mimetika am Menschen beobachtet werden, deutlich verringern. Als zentrale Nebenwirkungen von  $\beta$ -Mimetika seien beispielsweise allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen genannt.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittelkombinationen gekennzeichnet durch den Gehalt an einem oder mehreren, bevorzugt einem Tiotropiumsalm 1 in Kombination mit einem pharmakologisch verträglichen Salz einer Verbindung der Formel 2'



worin

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen  
 - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen- oder -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-, bedeuten.

Bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen Salze der Verbindungen der Formel 2' eingesetzt, worin

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl,  
 Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, oder Methoxyethyl, oder  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen  
 Propylen, Butylen, -O-Ethylen-O- oder -O-Propylen-O- bedeuten.

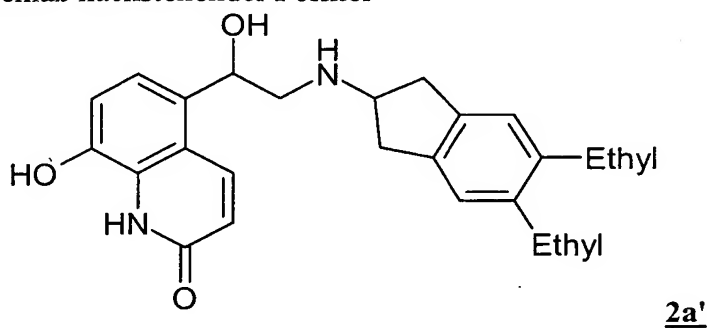
Besonders bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen Salze der Verbindungen der Formel 2' eingesetzt, worin

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder Ethyl, bevorzugt Wasserstoff;  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder  
 Methoxymethyl oder  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen  
 Butylen oder -O-Ethylen-O- bedeuten.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen die Salze der folgenden Verbindungen der Formel 2' eingesetzt, in denen

- 5 a)  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  Ethyl; oder  
b)  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  Methyl; oder  
c)  $R^1$  und  $R^2$  Ethyl und  $R^3$  und  $R^4$  Wasserstoff; oder  
d)  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam Butylen; oder  
e)  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam -O-Ethylen-O-; oder  
f)  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  tert.-Butyl oder  
10 g)  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  iso-Propyl; oder  
h)  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  Methoxymethyl, bedeuten.

Von den vorstehend genannten Verbindungen kommt erfindungsgemäß der unter a) definierten Struktur, worin  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  und  $R^4$  Ethyl bedeuten eine  
15 herausragende Bedeutung in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zu. Die Säureadditionssalze dieser Verbindung wird im folgenden auch als Verbindung 2a bezeichnet, während eine Bezugnahme auf die freie Base dieser Verbindung durch die Bezeichnung 2a' gemäß nachstehender Formel



20 gekennzeichnet ist.

Die Salze 2 der Verbindungen der Formel 2' können in die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Gemische davon eingesetzt werden. Die Enantiomerentrennung aus den Racematen kann dabei nach im  
25 Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (z.B. durch Chromatographie an chiralen Phasen etc.). Werden die Salze der Verbindungen der Formel 2' in Form ihrer Enantiomere eingesetzt, gelangen besonders bevorzugt die an der C-OH-Gruppe R-konfigurierten Enantiomere zum Einsatz.

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu  
5 verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte  
10 zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

Als Alkyloxygruppen (auch als -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Gruppen bezeichnet) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4  
15 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren  
20 Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend  
25 gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

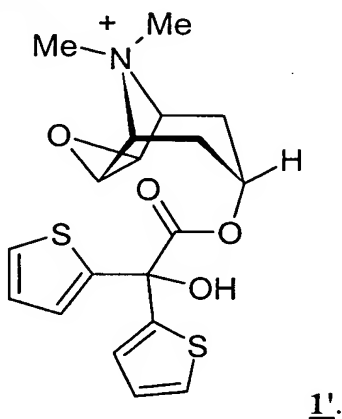
Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die  
30 ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist mit der Bezugnahme auf Verbindungen 2 eine Bezugnahme auf physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zu verstehen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze 2 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch  
35 verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure,

Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze 2 auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

- 5 Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat und Maleat. Besonders bevorzugt sind die Salze 2 im Falle der Verbindung 2a' ausgewählt aus Hydrochlorid und Maleat, von denen das Maleat besonders bevorzugt ist.
- 10 Erfolgt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf nicht in der Salzform vorliegende Verbindungen der Formel 2', so wird dies durch die Bezeichnung 2', wohingegen eine Bezugnahme auf 2 als Bezugnahme auf die Säureadditionssalze einer Verbindung der Formel 2' anzusehen ist. Die Verbindung der Formel 2' und 2 nebst Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus der WO 00/75114 bekannt, auf die hiermit
- 15 inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bezeichnung Tiotropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf das freie Kation (1') zu verstehen



20

- Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Tiotropiumsalzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Tiotropiumsalzen das Methansulfonat,
- 25 Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist das Tiotropiumbromid. Die Tiotropiumsalze 1 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate

und Hydrate zum Einsatz gelangen. Besonders bevorzugt werden dabei die Hydrate verwendet. Von allen Hydraten der erfindungsgemäß einsetzbaren Tiotropiumsalze 1 wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt das kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat verwendet, welches in der WO 02/30928 beschrieben ist.

5 Auf diese Internationale Patentanmeldung wird an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen. Dieses kristalline Tiotropiumbromid-Monohydrat ist gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei  $230 \pm 5^\circ\text{C}$  bei einer Heizrate von  $10\text{K/min}$ . Ferner ist es dadurch gekennzeichnet daß es im IR-Spektrum unter anderem bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 und  
10  $720\text{ cm}^{-1}$  Banden aufweist. Schließlich weist dieses kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat, wie mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt, eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen auf:  $a = 18.0774\text{ \AA}$ ,  $b = 11.9711\text{ \AA}$ ,  $c = 9.9321\text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.691^\circ$ ,  $V = 2096.96\text{ \AA}^3$ .

15 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende  
20 Applikation ausreichend ist.

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die  
25 gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer einzigen Formulierung.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Tiotropiumsalze 1 sowie Salze 2 einer Verbindung der Formel 2' gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in  
30 einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben  
35 therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen



Hilfsstoff enthält. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD durch simultane oder sukzessive Applikation.
- 10 Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.
- 15 Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Salze 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der
- 20 verschiedenen Salzformen. Den nachfolgend angegebenen Gewichtsverhältnissen wurden daher das Tiotropium 1' sowie die freien Basen 2' zugrunde gelegt.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2' in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 5:1, besonders bevorzugt von 1:35 bis 2:1.

- Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1' und die
- 30 besonders bevorzugte Verbindung 2a' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:  
1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26;  
1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11;  
1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß Tiotropium 1' und 2' gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 10 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 15 bis 500µg pro Einmalgabe.

5 Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und der besonders bevorzugten Verbindung 2a', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 10 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 15 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, oder ähnliches beträgt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2a' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die 20 erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 pro Einmalgabe beispielsweise nachfolgenden Mengen an Tiotropium 1' und 2a' enthalten: 5µg 1' und 12,5µg 2a', 5µg 1' und 25µg 2a', 5µg 1' und 50µg 2a', 5µg 1' und 75µg 2a', 5µg 1' und 100µg 2a', 5µg 1' und 200µg 2a', 10µg 1' und 12,5µg 2a', 10µg 1' und 25µg 2a', 10µg 1' und 50µg 2a', 10µg 1' und 75µg 2a', 10µg 1' und 100µg 2a', 10µg 1' und 200µg 2a', 18µg 1' und 12,5µg 25 2a', 18µg 1' und 25µg 2a', 18µg 1' und 50µg 2a', 18µg 1' und 75µg 2a', 18µg 1' und 100µg 2a', 18µg 1' und 200µg 2a', 20µg 1' und 12,5µg 2a', 20µg 1' und 25µg 2a', 20µg 1' und 50µg 2a', 20µg 1' und 75µg 2a', 20µg 1' und 100µg 2a', 20µg 1' und 200µg 2a', 36µg 1' und 12,5µg 2a', 36µg 1' und 25µg 2a', 36µg 1' und 50µg 2a', 36µg 1' und 75µg 2a', 36µg 1' und 100µg 2a', 36µg 1' und 200µg 2a', 40µg 1' und 12,5µg 2a', 40µg 1' und 25µg 30 2a', 40µg 1' und 50µg 2a', 40µg 1' und 75µg 2a', 40µg 1' und 100µg 2a' oder 40µg 1' und 200µg 2a'.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 diejenige Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet und in der 2 für das 35 besonders bevorzugte Salz 2a, das Maleatsalz der Verbindung 2a', steht, entsprechen die

vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2a' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2a: 6µg 1 und 16,2µg 2a, 6µg 1 und 32,4µg 2a, 6µg 1 und 64,8µg 2a, 6µg 1 und 97,2µg 2a, 6µg 1 und 129,6µg 2a, 6µg 1 und 259,2µg 2a, 12µg 1 und 16,2µg 2a, 12µg 1 und 32,4µg 2a, 12µg 1 und 64,8µg 2a, 12µg 1 und 97,2µg 2a, 12µg 1 und 129,6µg 2a, 12µg 1 und 259,2µg 2a, 21,7µg 1 und 16,2µg 2a, 21,7µg 1 und 32,4µg 2a, 21,7µg 1 und 64,8µg 2a, 21,7µg 1 und 97,2µg 2a, 21,7µg 1 und 129,6µg 2a, 21,7µg 1 und 259,2µg 2a, 24,1µg 1 und 12,5µg 2a, 24,1µg 1 und 32,4µg 2a, 24,1µg 1 und 64,8µg 2a, 24,1µg 1 und 97,2µg 2a, 24,1µg 1 und 129,6µg 2a, 24,1µg 1 und 259,2µg 2a, 43,3µg 1 und 16,2µg 2a, 43,3µg 1 und 32,4µg 2a, 43,3µg 1 und 64,8µg 2a, 43,3µg 1 und 97,2µg 2a, 43,3µg 1 und 129,6µg 2a, 43,3µg 1 und 259,2µg 2a, 48,1µg 1 und 16,2µg 2a, 48,1µg 1 und 32,4µg 2a, 48,1µg 1 und 64,8µg 2a, 48,1µg 1 und 97,2µg 2a oder 48,1µg 1 und 129,6µg 2a, 48,1µg 1 und 259,2µg 2a.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 diejenige Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 für das erfindungsgemäß besonders bevorzugte kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat steht und in der 2 für das besonders bevorzugte Salz 2a, das Maleatsalz der Verbindung 2a', steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2a' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2a: 6,2µg 1 und 16,2µg 2a, 6,2µg 1 und 32,4µg 2a, 6,2µg 1 und 64,8µg 2a, 6,2µg 1 und 97,2µg 2a, 6,2µg 1 und 129,6µg 2a, 6,2µg 1 und 259,2µg 2a, 12,5µg 1 und 16,2µg 2a, 12,5µg 1 und 32,4µg 2a, 12,5µg 1 und 64,8µg 2a, 12,5µg 1 und 97,2µg 2a, 12,5µg 1 und 129,6µg 2a, 12,5µg 1 und 259,2µg 2a, 22,5µg 1 und 16,2µg 2a, 22,5µg 1 und 32,4µg 2a, 22,5µg 1 und 64,8µg 2a, 22,5µg 1 und 97,2µg 2a, 22,5µg 1 und 129,6µg 2a, 22,5µg 1 und 259,2µg 2a, 25µg 1 und 12,5µg 2a, 25µg 1 und 32,4µg 2a, 25µg 1 und 64,8µg 2a, 25µg 1 und 97,2µg 2a, 25µg 1 und 129,6µg 2a, 25µg 1 und 259,2µg 2a, 45µg 1 und 16,2µg 2a, 45µg 1 und 32,4µg 2a, 45µg 1 und 64,8µg 2a, 45µg 1 und 97,2µg 2a, 45µg 1 und 129,6µg 2a, 45µg 1 und 259,2µg 2a, 50µg 1 und 16,2µg 2a, 50µg 1 und 32,4µg 2a, 50µg 1 und 64,8µg 2a, 50µg 1 und 97,2µg 2a oder 50µg 1 und 129,6µg 2a, 50µg 1 und 259,2µg 2a.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen insbesondere Inhalationspulver in Betracht. Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2

können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:

Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. In besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 12 bis 35 µm, besonders bevorzugt von 13 bis 30 µm gekennzeichnet. Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10%-Feinanteil etwa 1 bis 4 µm, bevorzugt etwa 1,5 bis 3 µm beträgt.

Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 % - Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der

Trockendispersionsmethode verstanden. Analog ist unter dem 10 % - Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 % - Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen Volumenverteilung zu verstehen.

- 5 Für die erfindungsgemäßen Pulverformulierungen werden bevorzugt Hilfsstoffe hoher Kristallinität verwendet. Diese Kristallinität kann anhand der beim Lösen des Hilfsstoffs freiwerdenden Enthalpie (Lösungsenthalpie) beurteilt. Im Falle des erfindungsgemäß besonders bevorzugt zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffs Lactosemonohydrat, wird vorzugsweise Lactose verwendet, die durch eine Lösungsenthalpie von  $\geq 45$  J/g, bevorzugt  
10 von  $\geq 50$  J/g, besonders bevorzugt von  $\geq 52$  J/g gekennzeichnet ist.

Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1 bis 5  $\mu\text{m}$ , der Hilfsstoffmischung beigemischt.

15

- Wird als Wirkstoff 1 das erfindungsgemäß besonders bevorzugte kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt, welches durch die WO 02/30928 offenbart wird, hat sich zur Mikronisierung dieser kristallinen Wirkstoffmodifikation insbesondere die nachstehende Vorgehensweise bewährt. Zur Durchführung des Prozesses können  
20 gängige Mühlen zum Einsatz gelangen. Bevorzugt wird die Mikronisierung dabei unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt, besonders bevorzugt unter Einsatz eines entsprechenden Inertgases, wie beispielsweise Stickstoff. Als besonders bevorzugt hat sich die Verwendung von Luftstrahlmühlen erwiesen, in denen die Zerkleinerung des Mahlguts durch Aufeinanderprallen der Partikel miteinander sowie Aufprall der Partikel auf die  
25 Wände des Mahlbehälters erfolgt. Als Mahlgas gelangt erfindungsgemäß bevorzugt Stickstoff zur Anwendung. Das Mahlgut wird mittels des Mahlgases unter spezifischen Drücken (Mahldruck) gefördert. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird der Mahldruck üblicherweise auf einen Wert zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6,5 bar  
30 eingestellt. Der Eintrag des Mahlgutes in die Luftstrahlmühle erfolgt mittels des Speisegases unter spezifischen Drücken (Speisedruck). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich eine Speisedruck zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6 bar bewährt. Als Speisegas gelangt vorzugsweise ebenfalls ein Inertgas, besonders bevorzugt ebenfalls  
35 Stickstoff zur Anwendung. Die Zufuhr des Mahlguts (kristallines Tiotropiumbromid-

monohydrat) kann dabei in einer Förderrate von etwa 5 - 35 g/min, vorzugsweise mit etwa 10-30 g/min erfolgen.

Beispielsweise und ohne den Gegenstand der Erfindung darauf zu beschränken, hat sich als eine mögliche Ausführungsform einer Luftstrahlmühle das folgende Gerät bewährt: 2-Zoll  
5 Microniser mit Mahlring 0,8 mm-Bohrung, Firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. Unter Verwendung dieses Geräts wird der Mahlprozess vorzugsweise mit folgenden Mahlparametern durchgeführt:

Mahldruck: etwa 4,5 - 6,5 bar; Speisedruck: etwa 4,5 - 6,5 bar; Zufuhr des Mahlguts: etwa 17 - 21 g/min.

10 Das so erhaltene Mahlgut wird anschließend unter den nachfolgend genannten spezifischen Bedingungen weiterverarbeitet. Hierzu wird das Mikronisat bei einer Temperatur von 15 - 40 °C, vorzugsweise 20 - 35 °C, besonders bevorzugt bei 25 - 30 °C Wasserdampf einer relativen Feuchte von wenigstens 40% ausgesetzt. Vorzugsweise wird die Feuchte auf  
15 einen Wert von 50 - 95% r.F., bevorzugt auf 60 - 90 % r.F., besonders bevorzugt auf 70 - 80 % r.F. eingestellt.

Unter relativer Feuchte (r.F.) wird hier der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfs und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden.

Vorzugsweise wird das aus vorstehend beschriebenem Mahlprozess erhältliche Mikronisat den oben genannten Raumbedingungen wenigstens über einen Zeitraum von 6 Stunden  
20 ausgesetzt. Bevorzugt wird das Mikronisat den genannten Raumbedingungen allerdings für etwa 12 bis etwa 48 Stunden, vorzugsweise etwa 18 bis etwa 36 Stunden, besonders bevorzugt etwa 20 bis etwa 28 Stunden ausgesetzt.

Das gemäß vorstehender Vorgehensweise erhältliche erfindungsgemäße Mikronisat des  
25 Tiotropiumbromids weist eine mittlere Teilchengröße von zwischen 1,0 µm und 3,5 µm, bevorzugt zwischen 1,1 µm und 3,3 µm, besonders bevorzugt zwischen 1,2 µm und 3,0 µm und  $Q_{(5.8)}$  von größer 60%, bevorzugt größer 70 %, besonders bevorzugt größer 80% auf. Dabei bezeichnet der Kennwert  $Q_{(5.8)}$  die Teilchenmenge der Partikel, die bezogen auf die Volumenverteilung der Partikel unterhalb von 5.8 µm liegt. Die Partikelgrößen wurden im  
30 Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung) bestimmt. Detailliertere Angaben dazu sind den experimentellen Beschreibungen der Erfindung zu entnehmen.

Ebenso charakteristisch für das erfindungsgemäße Tiotropium-Mikronisat, das nach  
35 obigem Prozeß dargestellt wurde, sind spezifische Oberflächenwerte im Bereich zwischen

2 m<sup>2</sup>/g und 5 m<sup>2</sup>/g, im besonderen Maße Werte zwischen 2,5 m<sup>2</sup>/g und 4,5 m<sup>2</sup>/g und in besonders herausragendem Maße zwischen 3,0 m<sup>2</sup>/g und 4,0 m<sup>2</sup>/g.

5 Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff und den Wirkstoffen 1 und 2 unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an. Hierbei sei beispielsweise auf die Offenbarung der WO 02/30390 verwiesen.

10 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

15 Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die

20 erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

25 Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Kapseln besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten

30 Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 8 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

35

Für die Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthaltend 1 und 2 mittels pulverhaltiger Kapseln werden besonders bevorzugt solche Kapseln verwendet, deren Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m<sup>3</sup>, bevorzugt von 940 - 980 kg/m<sup>3</sup>, besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m<sup>3</sup> (high-density Polyethylen) zur Anwendung.

Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im Stand der Technik bekannten Herstellverfahren verarbeitet werden. Bevorzugt im Sinne der Erfindung wird die spritzgusstechnische Verarbeitung der Kunststoffe. Besonders bevorzugt wird die Spritzgusstechnik unter Verzicht auf die Verwendung von Formtrennmitteln. Dieses Herstellverfahren ist wohldefiniert und durch eine besonders gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genannte erfindungsgemäße Inhalationspulver mit 1 und 2 enthalten. Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe. Wie bereits vorstehend erläutert umfaßt die vorliegende Erfindung ferner ein Kit bestehend aus zwei Kapseln, die jeweils einen der Wirkstoffe 1 und 2 gegebenenfalls in Kombination mit einem der vorstehend genannten physiologisch verträglichen Hilfsstoffe enthalten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver mit 1 und 2 gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 1.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver mit 1 und 2 gekennzeichneten



Kapseln, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

- 5 Die Darstellung von befüllten Kapseln, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Befüllung der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

- 10 Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.
- 15 Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können
- 20 dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

- 25 Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

- 30 Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

- 35 Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm,

besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf. Soll 1 in Form seines kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats zum Einsatz gelangen, kann dieses gegebenenfalls in Form des im vorstehenden Abschnitt detaillierter beschriebenen Mikronisats zum Einsatz gelangen.

5

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

20

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure,

Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die

5 Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner

10 besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder

15 Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

20 Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole -

25 insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann,

30 um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren,

35 Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die

Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

5

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

10

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in

15

Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

20

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 µL

25

Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

30

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort

35

insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

5 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß  
10 inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- 15 - ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 20 - ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

25 Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens  
30 der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik  
5 hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607  
offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die  
dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas  
und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte  
10 Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der  
Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10  
Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis  
6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen  
15 der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung  
Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei  
Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von  
20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis  
150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

20 Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern  
angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders  
bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

25 Die flüssige Arzneimittellzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar,  
bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein  
inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des  
Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

30 Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige  
Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den  
Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds  
bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren  
Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe,  
35 z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen

des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

5 Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das  
10 Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

15

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil  
20 gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im  
25 Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der  
30 Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des  
35 Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

5 Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

10 In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b  
15 zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte  
20 Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem  
25 Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

30 Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter  
35 hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.



In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

5

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

10 Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

15

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

20 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

30 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder

35

transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

5 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall  
10 oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

15 **Ausgangsmaterialien:**

**I) Mikronisierung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:**

Das gemäß der WO 02/30928 erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird  
20 mit einer Luftstrahlmühle vom Typ 2-Zoll Microniser mit Mahlring 0,8 mm-Bohrung, Firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA mikronisiert. Unter Verwendung von Stickstoff als Mahlgas werden dabei beispielsweise die folgenden Mahlparameter eingestellt:

Mahldruck: 5,5 bar; Speisedruck: 5,5 bar;

25 Zufuhr (des kristallinen Monohydrats) bzw. Fließgeschwindigkeit: 19 g/min.

Das erhaltene Mahlgut wird anschließend auf Hordenblechen in einer Schichtdicke von etwa 1 cm ausgebreitet und für 24 - 24,5 Stunden den folgenden Klimabedingungen unterworfen:

30 Temperatur: 25 - 30 °C; Relative Feuchte: 70-80%.

**Meßmethoden:**

**I) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropium Monohydrat, mikronisiert:**

35 Messgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

	Messgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
	Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit
5		Saugtrichter, Sympatec
	Probenmenge:	200 mg $\pm$ 150 mg
	Produktzufuhr:	Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
	Frequenz d. Vibrationsrinne:	bis 100 % ansteigend
	Dauer der Probenzufuhr:	15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)
10	Brennweite:	100 mm (Messbereich: 0,9 - 175 $\mu$ m)
	Messzeit/Wartezeit:	ca. 15 s (im Fall von 200 mg)
	Zykluszeit:	20 ms
	Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
	Dispergiergas:	Druckluft
15	Druck:	3 bar
	Unterdruck:	maximal
	Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 20 Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.  
Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.  
Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.
- 25 Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne so variiert, dass die Zufuhr der Probe möglichst kontinuierlich erfolgt. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird.

**II) Partikelgrößenbestimmung des Hilfsstoffs (hier Laktose):**

Messgerät und Einstellungen

- 30 Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.
- |    |                    |   |
|----|--------------------|---|
|    | Messgerät:         | Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS),<br>Sympatec        |
| 35 | Dispergiereinheit: | Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter,<br>Sympatec |

	Probenmenge:	200 mg $\pm$ 100 mg
	Produktzufuhr:	Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
	Frequenz d. Vibrationsrinne:	100 % ansteigend
	Brennweite:	200 mm (Messbereich: 1,8 - 350 $\mu$ m)
5	Messzeit/Wartezeit:	ca. 10 s (im Falle von 200 mg)
	Zykluszeit:	10 ms
	Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
	Dispergiergas:	Druckluft
	Druck:	3 bar
10	Unterdruck:	maximal
	Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in die Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne möglichst kontinuierlich auf 100 % gegen Ende der Messung gesteigert.

20

**III) Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Tiotropiumbromid-Monohydrat, mikronisiert (1-Punkt-BET-Methode):**

Prinzip

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoff/Heliumatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über die Änderung der thermischen Leitfähigkeit des Stickstoff/Heliumgemisches bestimmt und die Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff bestimmt. Über diesen Wert und die Probeneinwaage wird die spezifische Oberfläche berechnet.

30

Messgerät und Einstellungen

Messgerät:	Monosorb, Fa. Quantachrome
35 Ausheizgerät:	Monotektor, Fa. Quantachrome

- Mess- und Trockengas: Stickstoff (5.0) / Helium (4.6) 70/30, Fa. Messer Griesheim  
Adsorbat: Stickstoff 30%-ig in Helium  
Kältemittel: flüssiger Stickstoff  
Messzelle: mit Kapillarrohr, Fa. W. Pabisch GmbH&Co.KG  
5 Kalibrierspritze; 1000 µl, Fa. Precision Sampling Corp.  
Analysenwaage: R 160 P, Fa. Satorius

Berechnung der spezifischen Oberfläche:

- Die Messwerte werden vom Gerät in [m<sup>2</sup>] angezeigt und werden i.d.R. in [cm<sup>2</sup>/g] auf die  
10 Einwaage (Trockenmasse) umgerechnet:

$$A_{\text{spez}} = \frac{MW * 10000}{m_{\text{tr}}}$$

$A_{\text{spez}}$  = spezifische Oberfläche [cm<sup>2</sup>/g]

MW = Messwert [m<sup>2</sup>]

$m_{\text{tr}}$  = Trockenmasse [g]

10000 = Umrechnungsfaktor [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]

**IV) Bestimmung der Lösungswärme der Laktose (Lösungsenthalpie) E<sub>c</sub>:**

- 15 Die Bestimmung der Lösungsenthalpie erfolgt mittels eines Lösungskalorimeter 2225  
*Precision Solution Calorimeter* der Fa. Thermometric .

Die Lösungswärme wird anhand der - infolge des Löseprozesses - auftretende  
Temperaturänderung und der aus der Basislinie berechneten systembedingten Temperatur-  
änderung berechnet. Vor und nach dem Ampullenbruch wird jeweils eine elektrische

- 20 Kalibrierung mit einem integrierten Heizwiderstand genau bekannter Leistung  
durchgeführt. Hierbei wird eine bekannte Wärmeleistung über einen festgelegten Zeitraum  
an das System abgegeben und der Temperatursprung ermittelt.

Messgerät und Einstellungen

- 25 Lösungskalorimeter: 2225 Precision Solution Calorimeter,  
Fa. Thermometric  
Reaktionszelle: 100 ml  
Thermistorwiderstand: 30,0 kΩ (bei 25 °C)  
Rührergeschwindigkeit: 500 U/min  
30 Thermostat: Thermostat des 2277 Thermal Activity Monitor TAM, Fa.  
Thermometric  
Temperatur: 25 °C ± 0.0001 °C (über 24h)

Meßampullen: Crushing ampoules 1 ml, Fa. Thermometric  
 Dichtung: Silikonstopfen und Bienenwachs, Fa. Thermometric  
 Einwaage: 40 bis 50 mg  
 Lösemittel: Wasser, chemisch rein  
 5 Volumen Lösemittel: 100 ml  
 Badtemperatur: 25°C  
 Temperaturauflösung: High  
 Starttemperatur: -40mK ( $\pm 10\text{mK}$ ) temperature-offset  
 Interface: 2280-002 TAM accessory interface 50 Hz,  
 10 Fa. Thermometric  
 Software: SolCal V 1.1 für WINDOWS  
 Auswertung: Automatische Auswertung mit Menüpunkt CALCULATION/  
 ANALYSE EXPERIMENT. (Dynamik der Basislinie ;  
 Kalibrierung nach dem Ampullenbruch).

#### Elektrische Kalibrierung:

Die elektrische Kalibrierung erfolgt während der Messung, einmal vor und einmal nach dem Ampullenbruch. Zur Auswertung wird die Kalibrierung nach dem Ampullenbruch herangezogen.

Wärmemenge: 2,5 J  
 Heizleistung: 500 mW  
 Heizdauer: 10 s  
 Dauer der Basislinien: 5 min (vor und nach Heizen)

#### V) Formulierungsbeispiele

A) Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromidmonohydrat	10,8
<u>2a'</u> -Hydrochlorid	35
Lactose	4954,2
Summe	5000

2)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromidmonohydrat	21,7
<u>2a'</u> -Maleatsalz	75
Lactose	4903,3
Summe	5000

3)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
<u>2a'</u> -Maleatsalz	80,5
Lactose	4897
Summe	5000

5 4)

Bestandteile	$\mu\text{g pro Kapsel}$
Tiotropiumbromid x H <sub>2</sub> O	22,5
<u>2a'</u> -Maleatsalz	95,5
Lactose	4828
Summe	5000

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

10

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromidmonohydrat	0,015
<u>2a'</u> -Hydrochlorid	0,066
Sojalecithin	0,2
TG134a : TG227 = 2:3	ad 100

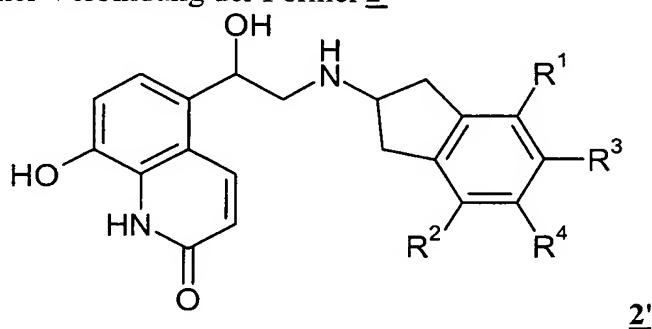
2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Verbindung <u>2a'</u> -Maleatsalz	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100



## Patentansprüche

- 1) Arzneimittelkombinationen gekennzeichnet durch den Gehalt an einem oder mehreren, bevorzugt einem Tiotropiumsals 1 in Kombination mit einem pharmakologisch  
5 verträglichen Salz einer Verbindung der Formel 2'



worin

- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl;  
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
10 - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder  
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen  
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen- oder -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-O-, bedeuten.

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids,  
15 Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.

- 3) Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Salze der Verbindungen der Formel 2' eingesetzt, worin  
20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;  
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, oder Methoxyethyl, oder  
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen  
Propylen, Butylen, -O-Ethylen-O- oder -O-Propylen-O- bedeuten.

- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei  
25 getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1 liegen.
- 5 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1 und 2 von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg entspricht.
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es in  
10 Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgasaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder  
15 -suspensionen handelt.
- 9) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide,  
20 Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 10) Inhalationspulver nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und  
25 150µm aufweist.
- 11) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 9 oder 10.
- 30 12) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 13) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgasaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter  
35 Form enthält.

14) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.

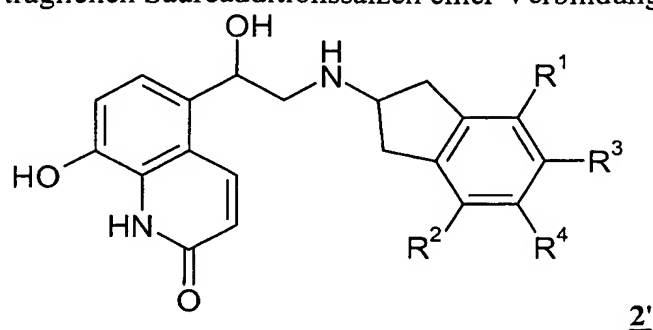
5

15) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

10

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel zur Inhalation enthaltend ein oder mehrere, bevorzugt ein Tiotropiumsalz in Kombination mit einem oder mehreren  
5 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen einer Verbindung der Formel 2',

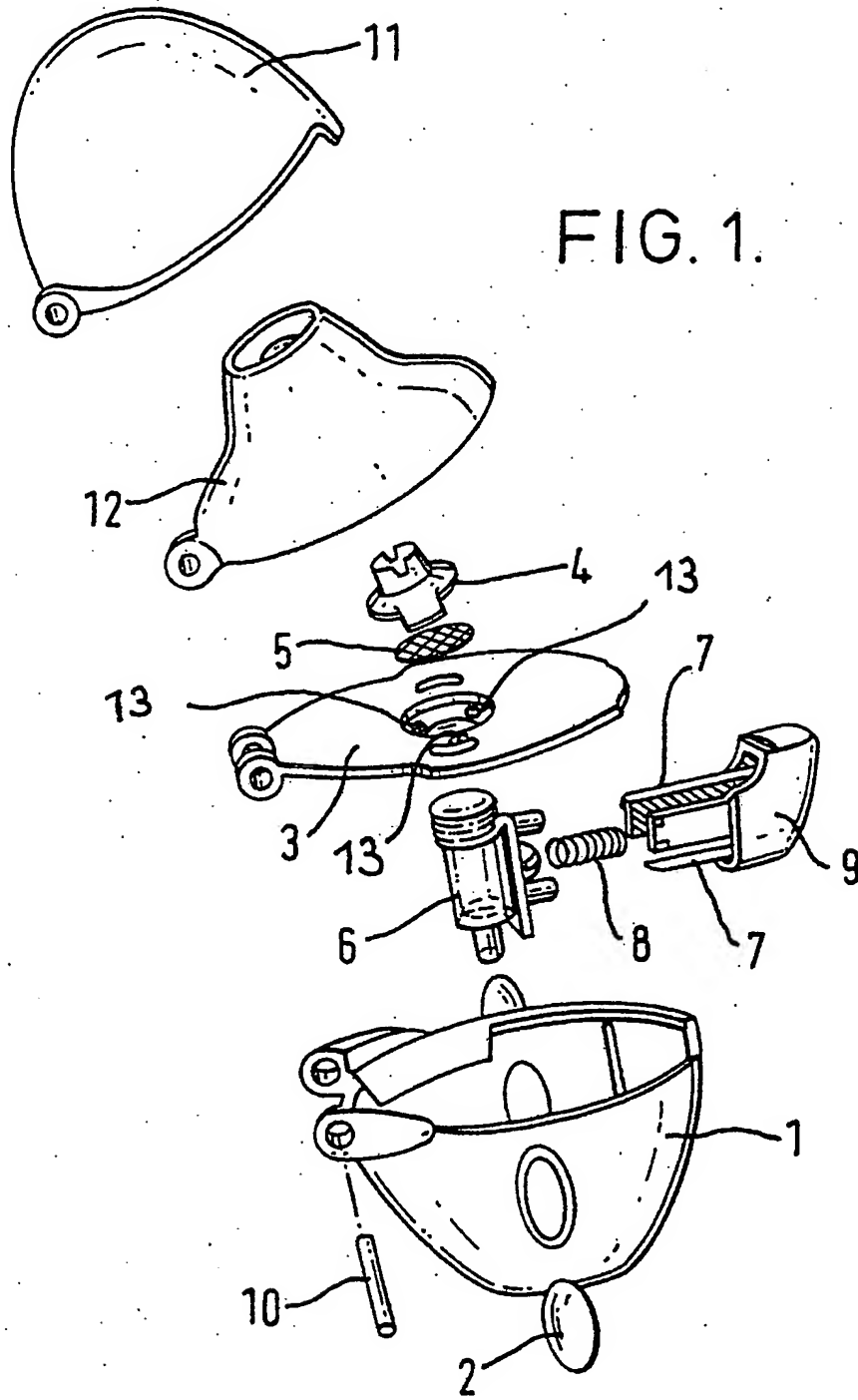


2'

worin die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

10

FIG. 1.



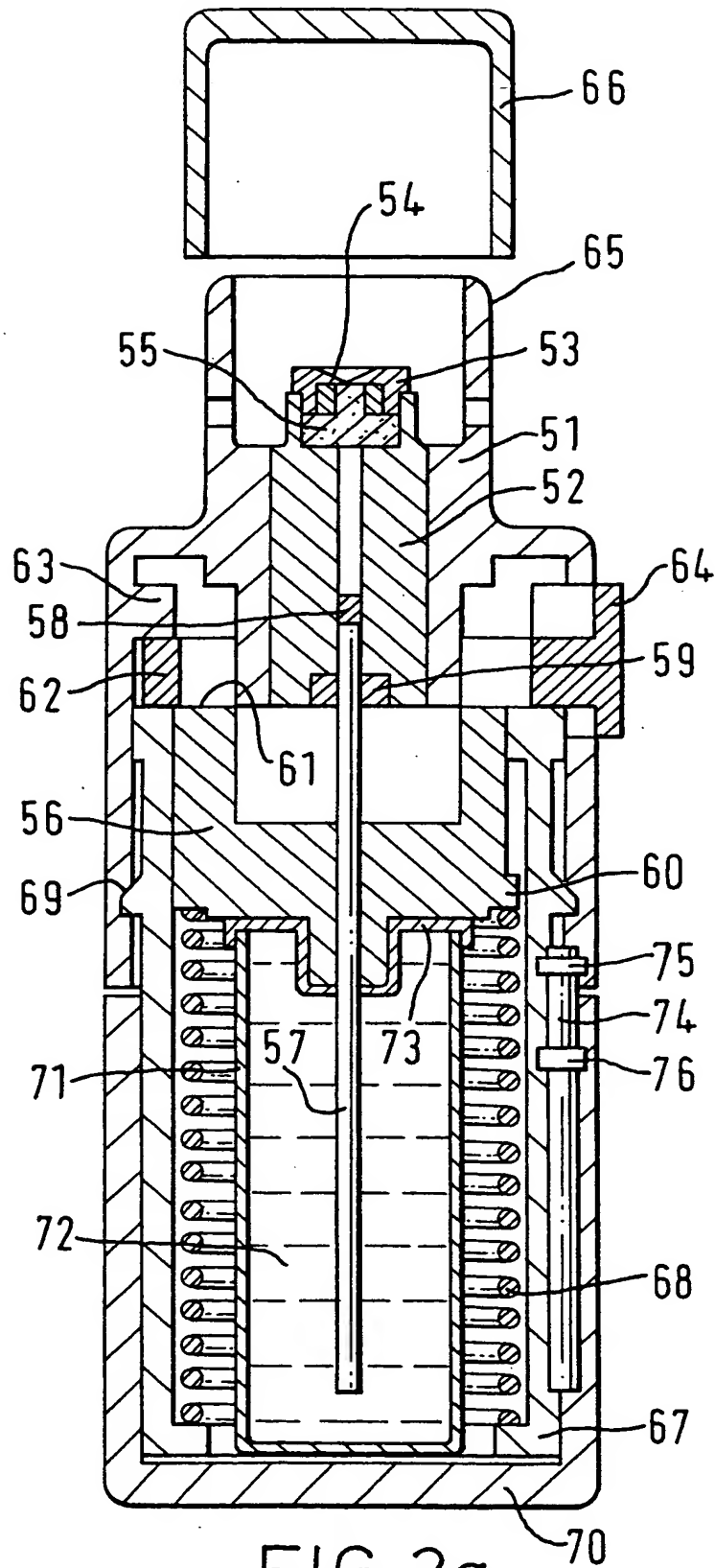


FIG. 2a.

